



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 1022 号
氏 名	伊藤 えりか
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Survival analysis of scalp angiosarcoma patients for treatment modalities in our hospital over the past 28 years (当院における過去 28 年間の頭部血管肉腫患者の治療法毎の生存解析)</p> <p>Journal of Clinical &amp; Experimental Dermatology Research (accepted for publication)</p>
論文審査担当者	<p>主査： 稲垣 宏</p> <p>副査： 山田 和雄, 森田 明理</p>

## 論文内容の要旨

### 【背景と目的】

頭部血管肉腫は稀な疾患ではあるが、高齢者に多く発症し、予後は悪く、治療法もまだ確立されていない。タキサン系化学療法を基にした治療を当院では2005年から導入し、これと外科的療法、放射線療法を組み合わせることで現在では治療を行っている。今回は1985年から2013年までの28年間に当院にて治療を行い追跡可能であった18名をKaplan-Meier法を用いて解析した。本研究での目的は、頭部血管肉腫に対する有効な治療法の検討することである。

### 【方法】

1985年から2013年までの28年間に当院を受診した21名の頭部血管肉腫患者のうち、当院にて治療を行い追跡可能であった18名を対象とした。18名の患者の内訳として、男15名/女3名と男性が多く、年齢は中央値75歳（58～95歳）であり、70歳以上が14名（78%）を占めた。治療法としてはインフォームドコンセントを行い病巣の範囲などを基に決定したが、外科的治療が7名（39%）、IL-2を用いた免疫療法が9名（50%）、放射線療法が16名（89%）、化学療法が13名（72%）であった。この化学療法を行った13名のうち12名に対してはタキサン系を基にしたレジメンを使用した。1名は1986年にCYVAIC(cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine)を用いて治療した。Kaplan-Meier法を使用し全生存期間、治療法毎の生存期間を求めた。有害事象をNCI-CTC version 3.0を用いてgradingした。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

### 【結果】

全生存期間の中央値は27か月（2～67か月）であり、2年生存率及び5年生存率はそれぞれ62.7%、26.3%であった。治療法毎の比較では放射線療法を行った患者（16名、89%）の生存率有意に延長していた（ $p=0.0001$ ）。また、各治療法の組み合わせ毎に検討したところ、放射線療法と化学療法の療法を行った患者（12名、67%）がそれ以外の患者にくらべて有意に生存期間が延長していた（ $p=0.0275$ ）。タキサン系化学療法を行った12名のうち11名（91.7%）に有害事象が見られたが、1名以外はgrade1,2と軽いものであった。骨髄抑制（75%）が最も多くみられたが、grade1,2が多数を占め、grade3は1名（8.3%）のみに見られた。いずれの症例にても化学療法の減量、中断にて速やかに回復しG-CSFの投与を要する症例はなかった。タキサン系化学療法は、高齢者においても安全に行えることを確認した。

### 【考察】

放射線療法とタキサン系化学療法の併用が有意に全生存期間の延長をもたらすことが明らかとなった。2008年Penel NらはPhase II studyでweekly paclitaxelが血管肉腫に有効であったと報告した。国内では2011年Yamazakiらは肺転移を有する血管肉腫患者に対してタキサン系化学療法が有効かつ安全であると述べている。2007年Naganoらは皮膚の血管肉腫患者に対してdocetaxelが有効かつ安全であると報告した。また、PawlikらやOgawaらは術後の放射線療法が有効であると報告している。タキサン系薬剤は微小管に結合して安定化させ脱重合を阻害することにより細胞周期をG2/M期に停止させ細胞分裂を阻害する。このG2/M期は放射線感受性が高いことが知られている。こういった原理も放射線療法とタキサン系化学療法の併用が単独治療よりも効果が高いという今回の結果を支持する。今回の研究はサンプルサイズが小さく、各群間で不均一であり、遡及的であり、ランダム化されていない。そのため、今後頭部血管肉腫に対してのタキサン系化学療法の有効性や安全性は前向き研究を使用して分析する必要がある。

### 【結論】

放射線療法とタキサン系化学療法との併用療法が頭部血管肉腫の治療として有効であり、さらに

高齢患者に対しても安全に行える治療法であった。

## 論文審査の結果の要旨

【背景と目的】頭部血管肉腫は稀な疾患ではあるが、高齢者に多く発症し、予後は悪く、治療法もまだ確立されていない。タキサン系化学療法を基にした治療を当院では2005年から導入し、これと外科的療法、放射線療法を組み合わせることで現在では治療を行っている。今回は28年間に名古屋市立大学病院にて治療を行い追跡可能であった18名をKaplan-Meier法を用いて解析した。本研究での目的は、頭部血管肉腫に対する有効な治療法の検討することである。【方法】1985年から2013年までの28年間に当該病院を受診した21名の頭部血管肉腫患者のうち、治療を行い追跡可能であった18名を対象とした。18名の患者の内訳として、男15名/女3名と男性が多く、年齢は中央値75歳（58～95歳）であり、70歳以上が14名（78%）を占めた。外科的治療が7名（39%）、IL-2を用いた免疫療法が9名（50%）、放射線療法が16名（89%）、化学療法が13名（72%）であった。この化学療法を行った13名のうち12名に対してはタキサン系を基にしたレジメンを使用した。Kaplan-Meier法を使用し全生存期間、治療法毎の生存期間を求めた。有害事象をNCI-CTC version 3.0を用いてgradingした。【結果】全生存期間の中央値は27か月（2～67か月）であり、2年生存率及び5年生存率はそれぞれ62.7%、26.3%であった。治療法毎の比較では放射線療法を行った患者（16名、89%）の生存率有意に延長していた（ $p=0.0001$ ）。また、各治療法の組み合わせ毎に検討したところ、放射線療法と化学療法の療法を行った患者（12名、67%）がそれ以外の患者にくらべて有意に生存期間が延長していた（ $p=0.0275$ ）。タキサン系化学療法を行った12名のうち11名（91.7%）に有害事象が見られたが、1名以外はgrade1,2と軽いものであった。骨髄抑制（75%）が最も多くみられたが、grade1,2が多数を占め、grade3は1名（8.3%）のみに見られた。いずれの症例にても化学療法の減量、中断にて速やかに回復しG-CSFの投与を要する症例はなかった。タキサン系化学療法は、高齢者においても安全に行えることを確認した。【考察】放射線療法とタキサン系化学療法の併用が有意に全生存期間の延長をもたらすことが明らかとなった。2008年Penel NらはPhase II studyでweekly paclitaxelが血管肉腫に有効であったと報告した。国内では2011年Yamazakiらは肺転移を有する血管肉腫患者に対してタキサン系化学療法が有効かつ安全であると述べている。2007年Naganoらは皮膚の血管肉腫患者に対してdocetaxelが有効かつ安全であると報告した。また、PawlikらやOgawaらは術後の放射線療法が有効であると報告している。タキサン系薬剤は微小管に結合して安定化させ脱重合を阻害することにより細胞周期をG2/M期に停止させ細胞分裂を阻害する。このG2/M期は放射線感受性が高いことが知られている。こういった原理も放射線療法とタキサン系化学療法の併用が単独治療よりも効果が高いという今回の結果を支持する。

【審査内容】主査の稲垣からは腫瘍の切除範囲について、治療期間の長短が、生存期間の解析に影響を与えている可能性はないかなど11項目、第一副査の山田教授からはこの腫瘍を研究しようとした理由や放射線照射の工夫などについて10項目、第2副査の森田教授からは皮膚悪性腫瘍に対する化学療法や抗体療法についてなど専門分野に関する2項目の質問があった。これらの質問に対して申請者からはほぼ適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究は、放射線療法とタキサン系化学療法との併用療法が頭部血管肉腫の治療として有効であり、さらに高齢患者に対しても安全に行える治療法であることを示した初めての報告である。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士（医学）の学位を授与するに相応しいと判定した。

論文審査担当者 主査 稲垣 宏 副査 山田 和雄 森田 明理